

ビーグル成犬の外腸骨動脈における動脈瘤モデル作成法の検討

著者	松永 賢一
号	80
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2905号
URL	http://hdl.handle.net/10097/62155

氏 名	まつなが けんいち 松永 賢一
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	ビーグル成犬の外腸骨動脈における動脈瘤モデル作成法の検討
論文審査委員	主査 教授 高橋 昭喜 教授 里見 進 教授 西條 芳文

論文内容要旨

研究背景

腹部大動脈破裂の罹患率は17～29/10000 人で、死亡率は高く、65歳以上男性の死因の1.3%を占めている。動脈瘤に対するステントグラフトを用いた血管内治療は外科的な人工血管置換術と成績が比較されるほどに発達している。ステントグラフトをはじめとした血管内治療に用いるデバイスはここ数年で多くの製品が開発されている。それら新しいデバイスの開発・研究等において、実験動物に作成した動脈瘤モデルが必要とされる。

実験に用いる動脈瘤モデルに関しては、これまで様々な作成法が考案されているが、これらの動脈瘤モデルの作成には、開腹術や血管縫合などの外科的侵襲が加わっているため、解剖学的もしくは組織学的にも、ヒトの実際の動脈瘤とは異なるものとなっているものが多い。また、小動物（ネズミ、マウス、ウサギ等）の動脈瘤モデルは破裂しやすく、比較的大きな動物モデル（犬、豚等）では、手技が複雑かつ大掛かりであるなどの欠点がある。

比較的、簡便な操作で、ビーグル成犬や豚の腹部大動脈や腸骨動脈に動脈瘤モデルを作成する手技はこれまで行われておらず、その手技を確立することは動脈瘤に対する血管内治療法の開発に極めて重要と考えられる。

研究目的

この研究の目的は、破裂しにくい動脈瘤モデルの簡便な作成法の確立である。そのために、IVRの手技を用いて、ビーグル成犬の外腸骨動脈に、前述した欠点を克服した動脈瘤モデルの作成を試みた。さらに今回、我々は作成した動脈瘤モデルを組織学的に評価し、良好な動脈瘤作成に必要な因子の検討も行った。

予備実験

予備実験を行い、研究に至適な条件について検討し、本研究のプロトコルを決定した。

研究方法

計 16 頭の雄ビーグル成犬（平均体重 14 kg）を使用した。体外エコーにて両側の外腸骨動脈の内径を測定した。ビーグル成犬の右内頸動脈に 8F ロングシース留置し、以下の 4 群に分けて実験を行った。

I 非バルーン拡張群 (n=8)

S 群 閉鎖空間に生食を注入（右外腸骨動脈）

E 群 閉鎖空間にエラストーゼを注入（左外腸骨動脈）

II バルーン拡張群（n=8）

B+S 群 バルーン拡張後、閉鎖空間に生食を注入（右外腸骨動脈）

B+E 群 バルーン拡張後、閉鎖空間にエラストーゼを注入（左外腸骨動脈）

以下、各群毎の作成法を示す。

I 非バルーン拡張群（n=8）

左外腸骨動脈にダブルバルーンカテーテルにて閉鎖腔を作り、閉鎖腔にエラストーゼを注入し、30 分間放置した（E 群）。対照として、同様に右外腸骨動脈にてダブルバルーンカテーテルにて閉鎖腔を作り、生理食塩水を注入し、30 分間放置した（S 群）。

II バルーン拡張群（n=8）

エコーで測定した左外腸骨動脈内径の約 1.5 倍の直径の血管拡張用バルーンカテーテルを用いて左外腸骨動脈を拡張した。その後、左外腸骨動脈の拡張部にダブルバルーンカテーテルにて閉鎖腔を作り、閉鎖腔にブタ臍由来エラストーゼを注入し、30 分間放置した（B+E 群）。同様に右外腸骨動脈を拡張し、ダブルバルーンカテーテルにて閉鎖腔を作り、生理食塩水を注入し、30 分間放置した（B+S 群）。4 週間後に麻酔下にて、エコーで両側外腸骨動脈の内径を計測後に、両側外腸骨動脈を摘出した。

外腸骨動脈の内径の拡大率はエコーの実験前後の比をとって評価した。

外腸骨動脈の外径については、まずコントロール群である S 群の組織から外腸骨動脈の平均壁厚を算出した。各群の実験前の内径と S 群の平均壁厚を足したものを各群の実験前外径とし、実験後は各群の組織から実験後の外径を測定した。実験前後の径の比をとって外径の拡大率とした。

組織学的に、1. 内弾性板の消失、2. 中膜平滑筋の変性・消失、3. 外弾性板の変性・消失、4. 新生内膜肥厚、の 4 項目および免疫染色について評価した。

研究結果

実験期間中に、外腸骨動脈の破裂や死亡例は認められなかった。

外腸骨動脈の拡大率：

血管内径および外径は、他群と比較して、B+E 群に有意な拡大を認めた。

組織学的検討：

中膜平滑筋は B+S 群と B+E 群に変性・消失の傾向が見られたが、他群と有意差は認めなかった。外弾性板の変性・消失はエラストーゼを作用させた群（E 群、B+E 群）にのみ見られ、B+E 群では有意であった。内弾性板の消失は S 群と比較し、E 群、B+E 群で有意に消失の傾向があり、B+S 群と比較して B+E 群が有意に消失の傾向が見られた。新生内膜肥厚面積は、S 群と比較し、いずれの群も有意ではなかった。免疫組織学的には CD3、CD20 の染色にて、S 群と比較し、いずれの群も有意な CD3、CD20 陽性リンパ球浸潤は見られなかった。

結論

我々は、ビーグル成犬の外腸骨動脈に、血管外からの侵襲が無い、IVR の簡便な手技を用いた破裂しにくい動脈瘤モデルの作成に初めて成功した。

審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題名 ビーグル成犬の外腸骨動脈における動脈瘤モデル作成法の検討

所属専攻・分野名 医科学専攻・内科病態学講座量子診断学分野

学籍番号 氏名 松永 賢一

研究背景

腹部大動脈破裂の罹患率は17～29/10000 人で、死亡率も高い。動脈瘤に対するステントグラフトを用いた血管内治療は外科的な人工血管置換術と成績が比較されるほどに発達している。新しいステントグラフト等の開発・研究等において、実験動物に作成した動脈瘤モデルが必要とされる。

研究目的

ビーグル成犬の外腸骨動脈に、IVRの簡便な手技で、血管外からの侵襲が少なく、容易には破裂しにくい動脈瘤モデルの作成法の確立を目的とした。さらに組織学的にも評価し、良好な動脈瘤作成に必要な因子の検討も行った。

予備実験：予備実験を行い、研究に至適な条件について検討し、本研究のプロトコールを決定した。

研究方法

計 16 頭の雄ビーグル成犬（平均体重 14 kg）を使用した。以下の 4 群に分けて実験を行った。

I 非バルーン拡張群（n=8）

左外腸骨動脈にダブルバルーンカテーテルにて閉鎖腔を作り、閉鎖腔にブタ腓由来エラスターゼを注入し、30 分間放置した（E 群）。対照として、同様に右外腸骨動脈にてダブルバルーンカテーテルにて閉鎖腔を作り、生理食塩水を注入し、30 分間放置した（S 群）。

II バルーン拡張群（n=8）

エコーで測定した左外腸骨動脈内径の約 1.5 倍の直径の血管拡張用バルーンカテーテルを用いて左外腸骨動脈を拡張した。その後、左外腸骨動脈の拡張部にダブルバルーンカテーテルにて閉鎖腔を作り、閉鎖腔にエラスターゼを注入し、30 分間放置した（B+E 群）。同様に右外腸骨動脈を拡張し、ダブルバルーンカテーテルにて閉鎖腔を作り、生理食塩水を注入し、30 分間放置した（B+S 群）。4 週間後に麻酔下にて、エコーで両側外腸骨動脈の内径を計測後に、両側外腸骨動脈を摘出した。

外腸骨動脈の内径の拡大率はエコーの計測値、外腸骨動脈の外径については、組織上の計測およびエコー上の計測値を用い評価した。

組織学的には、1. 内弾性板の消失、2. 中膜平滑筋の変性・消失、3. 外弾性板の変性・消失、4. 新生内膜肥厚、の 4 項目および免疫染色について評価した。

研究結果

外腸骨動脈の拡大率：血管内径および外径は、他群と比較して、B+E 群に有意な拡大を認めた。

組織学的検討：外弾性板の変性・消失は B+E 群では有意であった。内弾性板の消失は S 群と比較し、E 群、B+E 群で有意に消失の傾向があり、B+S 群と比較して B+E 群が有意に消失の傾向が見られた。免疫組織学的には、いずれの群も有意な CD3、CD20 陽性リンパ球浸潤は見られなかった。

本研究では、IVR の簡便かつ低侵襲な手技で破裂しにくい動脈瘤モデルの作成に初めて成功している。今後の応用が期待され、臨床的な意義の高い内容であることから、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認められる。